ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1975 N° 22

LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES NÉO-NATALES DU VEAU PAR LA NIFURPRAZINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en 1975

devant

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

Denis, Gérard, Charles BERGER

NÉ LE 16 JANVIER 1949, A COUTANCES (MANCHE)

JURY

Président : M. LAPORTE, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

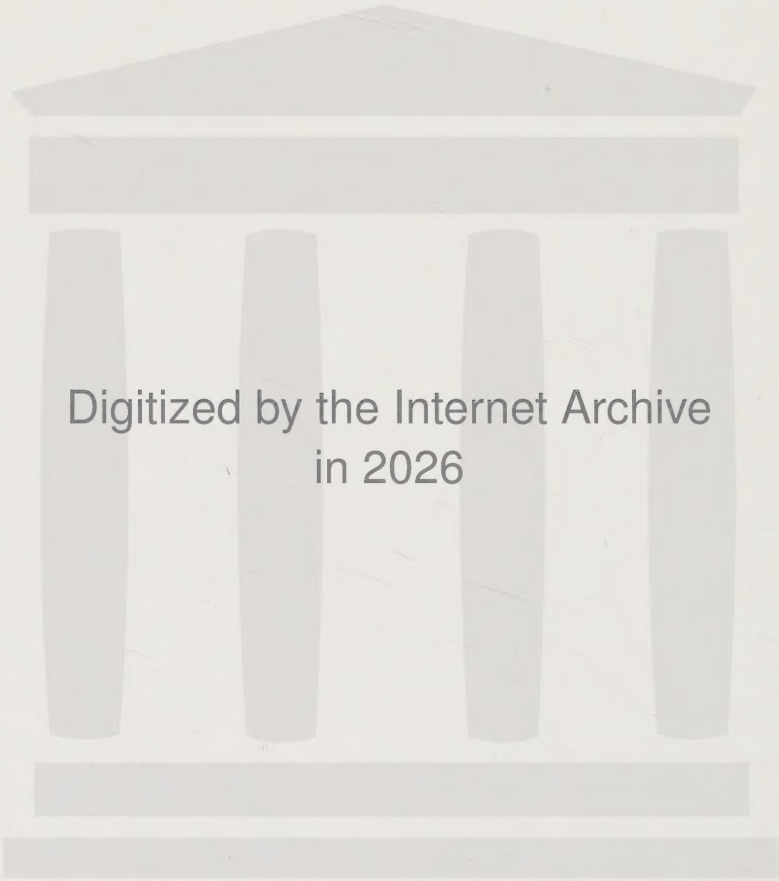
Assesseurs : M. TOURNUT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. ESPINASSE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE M. ESPIC

13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE

1975


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0038

LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES NÉO-NATALES DU VEAU PAR LA NIFURPRAZINE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1975 N° 22

LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES NÉO-NATALES DU VEAU PAR LA NIFURPRAZINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en 1975

devant

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

Denis, Gérard, Charles BERGER

NÉ LE 16 JANVIER 1949, A COUTANCES (MANCHE)

JURY

Président : M. LAPORTE, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Assesseurs : M. TOURNUT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. ESPINASSE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE M. ESPIC

13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE

1975

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR. . . . . MM. LAUTIÉ
DIRECTEURS HONORAIRES. . . . . PONS, DARRASPEN, FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE. . . . . LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie.

Professeur titulaire. . . . . M. **Godfrain**
Maître-Assistant Agrégé . . . . Mme **Burgat-Sacaze**

Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.

Professeur titulaire. . . . . M. **Rico**
Maître-Assistant . . . . . M **Braun**

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.

Professeur titulaire. . . . . M. **Pavaux**

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Ruckebusch**
Maître de Conférences, non Chef de Service. . . . . **Fargeas**
Maître-Assistant . . . . . **Toutain**

Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Van Haverbeke**
Professeur sans Chaire. . . . . **Cabanié**
Maître-Assistant Agrégé . . . . **Magnol**

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Labie**
Maître-Assistant. . . . . **Eeckhoutte**
Maître-Assistant . . . . . Mme **Bernard**

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Brizard**
Maître de Conférences non Chef de Service. . . . . **Dorchies**

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Florio**
Professeur sans Chaire. . . . . **Lescure**
Maître-Assistant Agrégé . . . . **Guelfi**

Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie - Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Tournut**
Professeur sans Chaire. . . . . **Espinasse**
Maître-Assistant. . . . . **Bézille**

Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale.

Professeur titulaire. . . . . **M. Cazieux**
Maître-Assistant . . . . . **Dickelé**
Maître-Assistant . . . . . **Genevois**

Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Berthelon**
Professeur sans Chaire. . . . . **Royal**
Maître-Assistant. . . . . **Tainturier**

Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la reproduction - Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Saurat**
Maître de Conférences non Chef de Service. . . . . **Chantal**
Maître-Assistant . . . . . **Ganière**

Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Lautié**
Maître-Assistant. . . . . **Meignier**

Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Queinnec**
Maître-Assistant. . . . . M. **Darré**

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale
Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

Chaire d'Alimentation.

Professeur titulaire. . . . . MM. **Faliu**
Professeur sans chaire . . . . . **Griess**
Maître-Assistant . . . . . **Paragon**

Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs **Angelier, Armengaud, Bazex, Benquet, Blanc, Bourbon, Candau, Chanchus, Combes, Combret, Fernet, Lagarrigue, Larrouy, Monier, Rives.**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats
(Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)

A MA FEMME

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur Henri FAYE
Docteur Vétérinaire

pour le remercier de sa confiance au cours de l'élaboration de cette expérimentation dans sa clientèle.

A Monsieur BOURGEOIS

qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'aide qu'il a bien voulu nous accorder.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur LAPORTE

de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.
Hommage très respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur TOURNUT
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur ESPINASSE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

que nous remercions des conseils qu'il nous a prodigués et de ses enseignements.

Qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse considération.

A Monsieur MALHER

Docteur Vétérinaire,
Président-Directeur Général
de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse

qui nous a permis d'élaborer notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A Monsieur BORREL

Docteur Vétérinaire,
Directeur Général
de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse

qui a bien voulu nous conseiller et nous aider dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre profonde gratitude.

A la Firme BOEHRINGER

de Mannheim (Allemagne)

qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Nos plus vifs remerciements.

A NOS MAITRES

DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE

DE TOULOUSE

PLAN

Introduction.

PREMIÈRE PARTIE

LA NIFURPRAZINE : ÉTUDE GÉNÉRALE

I. *Caractères généraux des nitrofuranes.*

II. *Propriétés physico-chimiques de la nifurprazine.*

III. *Activité bactériologique de la nifurprazine.*

1. Activité bactériostatique « in vitro ».
2. Activité bactéricide « in vitro ».
3. Activité fongistatique « in vitro ».
4. Efficacité antibactérienne de la nifurprazine selon les préparations commerciales.

IV. *Toxicologie de la nifurprazine.*

1. Toxicité aiguë.
2. Toxicité subaiguë.
3. Toxicité chronique.

V. *Pharmacologie générale de la nifurprazine.*

1. Action sur le système nerveux central.
2. Action sur le système cardio-vasculaire.
3. Action anticholinergique et antihistaminique sur un iléon isolé de porc.
4. Action sur la diurèse et l'excrétion des électrolytes chez le rat.

DEUXIÈME PARTIE

LA NIFURPRAZINE ET SON APPLICATION AU TRAITEMENT DES DIARRHÉES NÉO-NATALES DU VEAU

I. *Importance de ces affections dans une clientèle rurale.*

II. *Conditions épidémiologiques de l'expérimentation.*

III. *Conduite de l'expérimentation.*

1. Notes préliminaires.
2. Méthodologie de l'expérimentation.
3. Résultats de l'expérimentation.
4. Discussion des résultats.

Conclusion.

Bibliographie.

INTRODUCTION

L'activité antibactérienne des nitrofuranes a été décrite pour la première fois, aux U.S.A., par Dodd et Stillman [6], il y a une trentaine d'années.

De leur côté, presque simultanément, Dann et Moller [5], en Allemagne, constatent également l'importance du pouvoir antibactérien des nitrofuranes et de leurs dérivés. Dès cette époque, les recherches concernant ces derniers s'intensifient en raison de leurs multiples applications en médecine humaine et en médecine vétérinaire.

Au cours de ces dernières années, des études ont été entreprises dans les Laboratoires de la Société Boehringer, à Mannheim, afin de procéder à l'expérimentation systématique de nouveaux composés nitrofuraniques.

Parmi ceux-ci, figure la nifurprazine, dérivé de l'aminopyridazine-éthylène, commercialisée sous la dénomination CAROFUR R qui fait l'objet de la présente monographie.

Dans une première partie sont exposés les résultats expérimentaux obtenus au laboratoire avec cette substance, sur le plan bactériologique, toxicologique et pharmacologique.

Dans la seconde partie, nous rapportons les résultats recueillis lors de l'application thérapeutique de la nifurprazine au traitement des diarrhées néo-natales du veau. Cette expérimentation a été réalisée dans le cadre de la pratique courante de médecine vétérinaire.

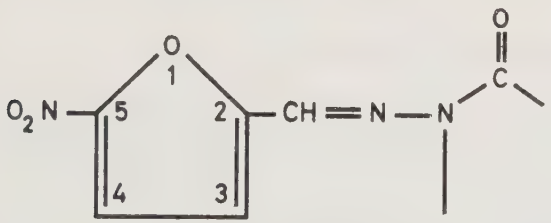
L'importance des affections néo-natales du veau tant au plan épidémiologique qu'au plan économique justifie amplement les recherches entreprises qui procurent au praticien une substance douée de remarquables possibilités thérapeutiques et d'une excellente maniabilité.

PREMIÈRE PARTIE

LA NIFURPRAZINE : ÉTUDE GÉNÉRALE

I. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES NITROFURANES

Les travaux de Doll et Stillman, effectués aux U.S.A., ont montré que pour posséder une activité antiseptique suffisante, les dérivés de cette série devaient comporter l'enchaînement suivant :



Cette structure rappelle celle d'une hydrazone. La saturation de la double liaison C = N ou la réduction du groupe nitro entraînent une perte d'activité de la molécule. Par contre, la présence d'un groupement NO_2 en position 5 exalte les propriétés bactéricides des furanes substitués en position 2 [14].

Ces dérivés se présentent, d'une façon générale, sous la forme de poudres jaunes plus ou moins foncées, cristallines, très peu solubles ou insolubles dans l'eau et généralement solubles dans des solutions alcalines.

Ils présentent à la fois une activité bactériostatique et bactéricide (*) sur les Gram positifs et les Gram négatifs et se comportent comme de véritables antibiotiques chimiques à grande polyvalence vis-à-vis desquels aucune résistance bactérienne n'a pu être mise en évidence. Ces substances possèdent également des propriétés parasiticides efficaces contre les trichomonas et les coccidies.

Les nitrofuranes interviennent dans le métabolisme des glucides. En bloquant l'oxydation de l'acide pyruvique, ils interdisent la biosynthèse de l'acétyl Co-enzyme A.

Les dérivés les plus couramment utilisés sont le *nitrofural* (nom déposé : « Furalone ») employé pour l'usage externe exclusivement sous forme de pommade dermatologique et ophtalmologique et d'ovules gynécologiques; la *furazolidone* (nom déposé : « Furoxone »), antiseptique intestinal; la *nitrofuradoïne* (nom déposé : « Furadoïne ») utilisé contre les infections sévères des voies urinaires [1].

En médecine vétérinaire, ces différents dérivés sont utilisés dans les coccidioses aviaires, les mammites de la vache, les dermatoses microbiennes du chien, les infections intestinales.

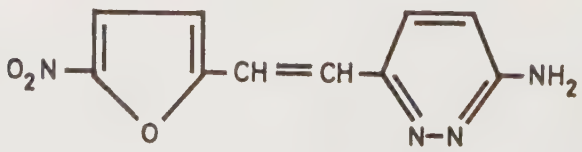
II. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA NIFURPRAZINE

La nifurprazine qui répond à la formule :

1-(5-Nitro - 2-furyl) - 2 - (6-amino - 3-pyridazyl)-éthylène,

se présente sous l'aspect d'une poudre jaune cristalline, insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthyl-acétamide à chaud jusqu'à une concentration de 1 % [2].

La structure chimique de la nifurprazine est la suivante :



(*) Il convient de préciser la distinction suivante concernant la terminologie chimiothérapeutique :

Une *substance bactériostatique* stoppe le développement d'une culture bactérienne en voie de prolifération, sans détruire les bactéries existantes.

Par contre, une *substance bactéricide* détruit les bactéries.

Une molécule de nitrofurane a été reliée par un pont éthylénique à un noyau aromatique hétérocyclique comportant dans sa chaîne deux hétéro-atomes d'azote. L'adjonction de ce pont éthylénique confère à ce dérivé une activité thérapeutique accrue [16].

La nifurprazine est présentée sous trois formes :

1) Une *forme hydrosoluble* qui contient 6,66 % de principe actif sous forme de chlorhydrate. Cette forme, administrée per os, a été utilisée pour nos expérimentations.

2) Une *poudre* contenant 0,1 % de produit actif.

3) Une *pommade* contenant 0,1 % de produit actif.

Ces deux dernières formes sont utilisées pour l'usage externe.

III. — ACTIVITÉ BACTÉRIOLOGIQUE DE LA NIFURPRAZINE

1. *Activité bactériostatique « in vitro »* [2].

L'activité bactériostatique de la nifurprazine a été déterminée par la méthode des dilutions en série dans un milieu liquide.

La nifurprazine est dissoute dans un mélange composé de diméthyl-formamide et de « Tween 20 ».

A partir de cette solution de base, on prépare :

1) Une dilution en progression géométrique de raison 0,5 avec de l'eau distillée stérile.

2) Une dilution en série identique, mais sans nifurprazine, afin de déterminer l'activité bactériostatique du mélange seul, (solvant + milieu nutritif).

Lest stades de dilution auxquels la croissance bactérienne est inhibée uniquement pour le mélange ne sont pas pris en considération pour l'évaluation de l'activité bactériostatique de la dilution en série correspondante avec la nifurprazine.

Tous le tubles à essais sont ensuite uniformément ensemencés avec une goutte de bouillon de culture diluée dans un milieu nutritif frais. Les dilutions varient de 10:1 à 10:7 suivant l'importance de la croissance bactérienne constatée dans le bouillon de culture non dilué. Puis, les tubes sont placés à l'étuve à 37° centigrades durant 15 heures. Après ce délai, on examine la turbidité de chacun d'eux de façon à identifier ceux pour lesquels la

croissance bactérienne de chaque souche est inhibée avec une concentration minimale de nifurprazine.

Le nombre de micro-organismes par unité de bouillon de culture utilisé pour l'ensemencement est déterminé par la technique de l'étalement sur une gélose au sang, qui permet également de rechercher au préalable la pureté des souches bactériennes utilisées.

L'activité bactériostatique comparative de la nifurprazine avec d'autres substances antibactériennes est résumée dans le tableau 1, issu des travaux de W. Vömel [17] pour ce qui concerne le nitrofural, la furazolidone, la nitrofurantoïne et de ceux de Walter et Heilmeyer [18] pour la tétracycline et le chloramphénicol.

Dans ce tableau, certaines colonnes comportent deux chiffres. Dans ce cas, celui de gauche indique la concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) pour la souche la plus sensible; celui de droite, la C.M.I. pour la souche la plus résistante.

La C.M.I. est exprimée en microgrammes de substance par millilitre de culture (*).

L'expérimentation, qui a porté sur 114 souches de 32 espèces microbiennes, montre que la nifurprazine possède un très large spectre d'activité antibactérienne et que son action inhibitrice s'exerce à des concentrations très faibles.

2. *Activité bactéricide « in vitro »* [2].

Le pouvoir bactéricide « in vitro » de la nifurprazine a été expérimenté sur des cultures bactériennes en milieu liquide, avec la méthode de comptages successifs des micro-organismes effectués à de courts intervalles de temps, à l'aide d'une épreuve de filtration bactérienne sur membrane.

a) *Activité bactéricide sur des cultures en « phase de croissance » :*

Le processus expérimental se déroule de la façon suivante : le milieu nutritif ensemencé avec la souche bactérienne à étudier,

---

(*) Une substance est réputée valable pour une C.M.I. inférieure à 1 microgramme par millilitre.

Tableau I

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (C.M.I.)

ESPÈCES BACTÉRIENNES	GRAM	C.M.I. exprimée en microgrammes de substance par millilitre de culture					
		Nifurprazine	Nitrofural	Furazolidone	Nitrofurantoïne	Tétracycline	Chloramphénicol
Staphylococcus aureus	+	0,031-0,25	4-8	0,5-2	4-8	0,1	0,5
Staphylococcus albus	+	0,031-0,125	2-4	0,25-1	2-8	0,1	2,5
Streptococcus pyogenes	+	0,016-0,25	0,1-64	1-8	0,5-8	0,05	0,5
Streptococcus foecalis	+	0,062-0,5	16-64	4-8	4-32	0,1	0,5
Diplococcus pneumoniae	+	0,031-0,062	8-16	2-32	2-8	0,05	0,25
Escherichia coli	—	0,008-0,062	2-8	0,125-0,5	2-8	0,5	0,5
Aerobacter aerogenes	—	0,008-0,25	2-64	0,125-2	4-64	0,75	1,0
Klebsiella pneumoniae	—	0,016-0,032	4-16	0,25-1	4-32	0,5	1,8
Salmonellae	—	0,004-0,031	1-4	0,25-0,5	2-16	1,0	0,5
Shigellae	—	0,004-0,031	0,5-4	0,031-0,5	0,5-8	0,5	1,5
Pseudomonas aeruginosa	—	2-16	32-128	32-64	64-120	3,0	10,0
Proteus vulgaris	—	0,125-4	32-64	2-32	64-128		
Brucella abortus	—	4	16,0	16	16		
Corynebacterium diphteriae	+	0,5	16,0	4	1	0,5	0,5
Listeria monocytogenes	+	0,031	8,0	1	8	0,3	1,0
Erysipelothrix insidiosa	+	0,004	0,5	0,25	0,125		
Clostridium perfringens	+	0,001	2,0	0,125	2,0	1,0	1,0
Mycobacterium tuberculosis	+	1,0	16,0	2	8	1,0	1,0

mis à l'étuve à 37° centigrades pendant 9 heures, fournit la première « pré-culture ».

Un millilitre de la solution obtenue est reprise dans 50 millilitres de milieu nutritif frais et l'ensemble placé également à l'étuve à 37 °centigrades, durant 15 heures, constitue la seconde « pré-culture », à partir de laquelle sera déterminée l'activité bactérielle « in vitro ».

Cette culture bactérienne est alors diluée dans un soluté isotonique de chlorure de sodium, dans la proportion 1 : 10^4 et répartie dans plusieurs Erlenmeyer, dont l'un sert de témoin pour le comptage de la croissance bactérienne, les autres étant additionnés de nifurprazine à des concentrations différentes.

Après un temps de latence de trois heures, 10 millilitres de la solution sont prélevés toutes les heures afin d'effectuer le comptage des bactéries, qui sont recueillies sur une membrane filtrante reliée à une pompe à vide. Cette membrane est débarrassée de la nifurprazine par des lavages successifs avec un soluté isotonique de chlorure de sodium et placée sur une gélose au sang. Chaque unité bactérienne donne naissance à une colonie que l'on peut dénombrer.

b) *Activité bactéricide sur des cultures en « phase stationnaire » :*

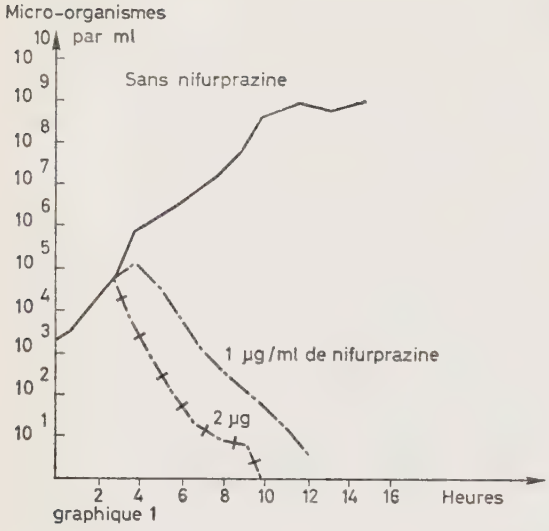
Les agents chimiques antibactériens étant généralement moins actifs contre les cultures microbiennes en « phase stationnaire » qu'à l'égard de celles en « phase de croissance », il a été procédé à un essai d'activité en « phase stationnaire ».

Le processus expérimental diffère de celui utilisé pour les cultures en « phase de croissance » dans les modalités suivantes : la seconde « pré-culture » est incubée au bain-marie pendant 24 heures au lieu de 15 heures, et les cultures sont additionnées de nifurprazine après un temps de latence de 15 heures.

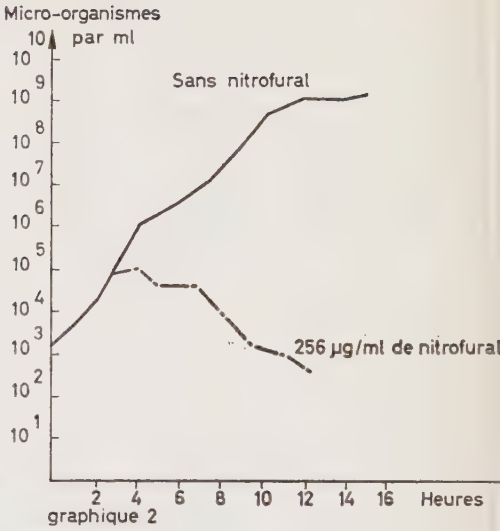
Cette série d'expérimentations permet de constater que l'activité bactéricide « in vitro » de la nifurprazine se manifeste à des concentrations très peu supérieures à la concentration bactériostatique « in vitro », de façon identique sur les cultures microbiennes en « phase stationnaire » et sur celles en « phase de croissance ». Cependant, la concentration minimale active est moins importante dans ce dernier cas.

TABLEAU II

SOUCHES BACTÉRIENNES	CONCENTRATION MINIMALE BACTÉRICIDE					
	CULTURE EN PHASE DE CROISSANCE		CULTURE EN PHASE STATIONNAIRE		CULTURE EN PHASE DE CROISSANCE + SÉRUM	
	Nifurprazine	Nitrofural	Nifurprazine	Nitrofural	Nifurprazine	Nitrofural
Staphylococcus aureus	2 µg/ml après 7 h (graphique 1)	> 256 µg/ml après 9 h (graphique 2)	2 µg/ml après 7 h	> 256 µg/ml après 9 h	32 µg/ml après 8 h	> 256 µg/ml après 12 h
Streptococcus pyogenes	8 µg/ml après 2 h (graphique 3)	> 256 µg/ml après 9 h (graphique 4)	1 µg/ml après 9 h	> 256 µg/ml après 9 h	64 µg/ml après 10 h	> 256 µg/ml après 12 h
Escherichia coli	0,5 µg/ml après 1 h (graphique 5)	> 256 µg/ml après 3 h (graphique 6)	0,25 µg/ml après 2 h	64 µg/ml après 7 h	64 µg/ml après 2 h	> 256 µg/ml après 12 h
Pseudomonas aeruginosa	64 µg/ml après 3 h (graphique 7)	> 256 µg/ml après 9 h (graphique 8)	64 µg/ml après 4 h	> 256 µg/ml après 9 h	64 µg/ml après 8 h	> 256 µg/ml après 12 h
Proteus vulgaris	2 µg/ml après 4 h	> 256 µg/ml après 5 h	2 µg/ml après 5 h	128 µg/ml après 9 h	64 µg/ml après 1 h	> 256 µg/ml après 12 h

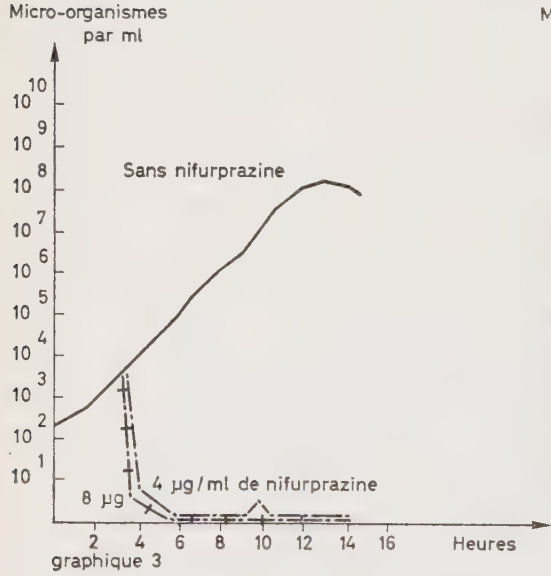


graphique 1

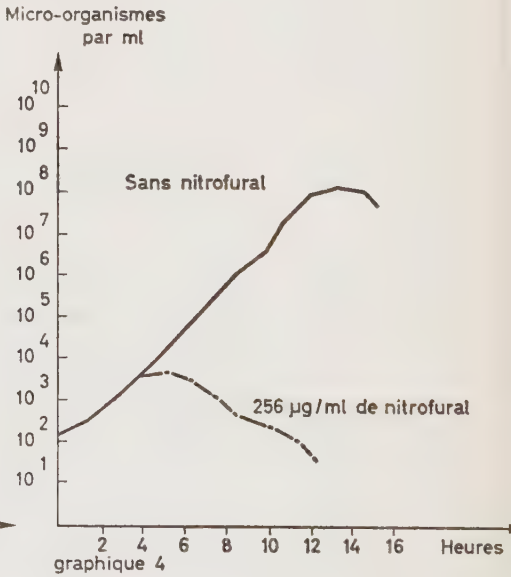


graphique 2

STAPHYLOCOCCUS AUREUS



graphique 3



graphique 4

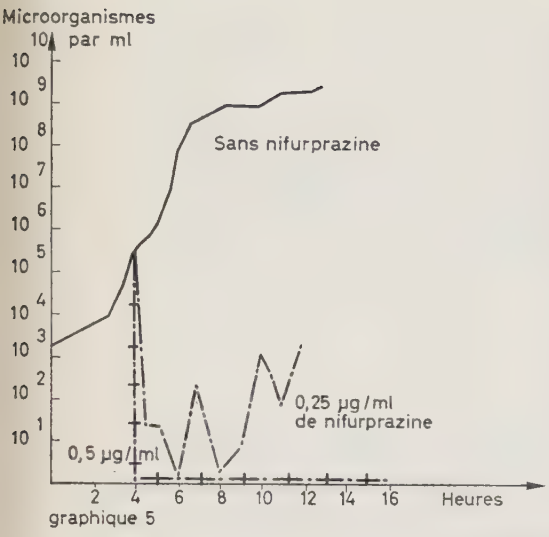
STREPTOCOCCUS PYOGENES

LÉGENDE :

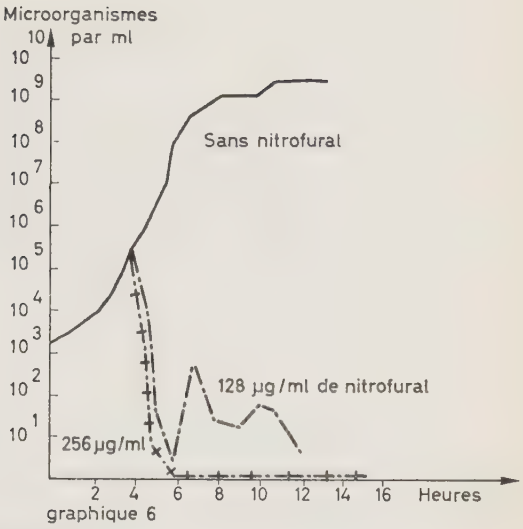
——— Courbe de croissance bactérienne sans substance bactéricide

-+-+- Courbe de croissance bactérienne dans laquelle toutes les bactéries sont tuées

—·—·— Courbe de croissance bactérienne dans laquelle subsistent quelques bactéries vivantes

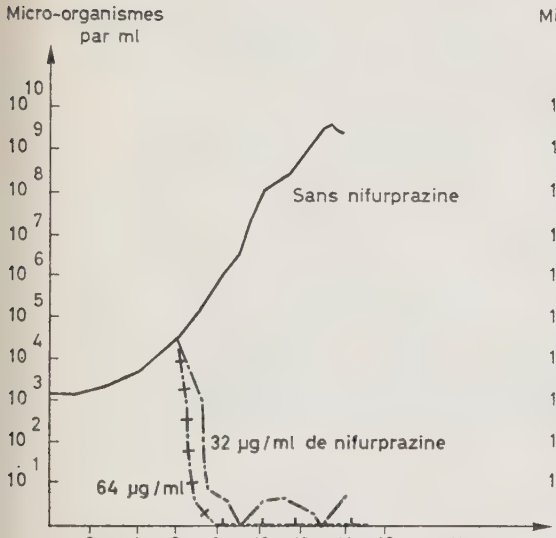


graphique 5

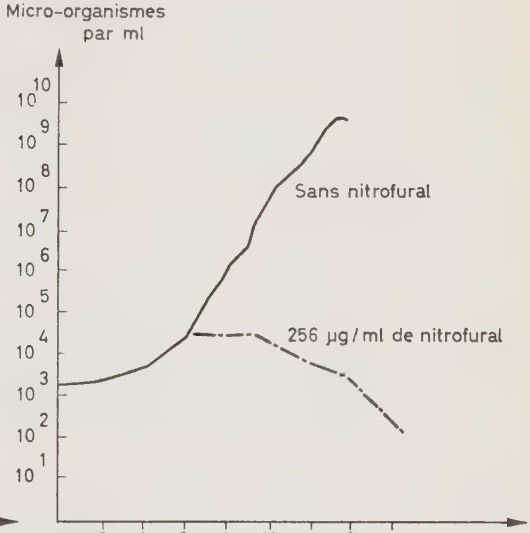


graphique 6

ESCHERICHIA COLI



graphique 7



graphique 8

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

c) *Adjonction de sérum sanguin humain aux cultures microbiennes :*

Afin de vérifier si la présence de sérum sanguin humain modifie l'activité bactéricide de la nifurprazine, une série d'expériences a été effectuée en ajoutant le sérum à la concentration de 40 %, avant incubation au bain-marie. Le processus expérimental est semblable à celui décrit plus haut pour les cultures en « phase de croissance ». Aucune modification de l'activité n'a été retenue dans cette expérimentation.

d) *Comparaison avec le nitrofural :*

Une étude comparative a été effectuée avec le nitrofural. L'expérimentation a porté sur cinq espèces microbiennes choisies en raison de leur importance comme agent d'infection des plaies.

Les résultats sont rapportés dans le tableau II, les temps indiqués étant comptés après l'adjonction des deux substances étudiées.

Les graphiques 1 à 8 montrent les résultats obtenus avec deux concentrations : la plus haute concentration avec laquelle quelques micro-organismes peuvent encore survivre et la plus basse concentration avec laquelle toutes les bactéries sont tuées.

Ces expériences permettent de constater l'activité bactéricide de la nifurprazine à des concentrations relativement basses vis-à-vis des cultures en « phase de croissance ». Par contre, dans des conditions expérimentales identiques, le nitrofural n'est bactéricide qu'à l'égard d'Escherichia coli et à une concentration beaucoup plus élevée.

Pour les autres germes pathogènes, l'action bactéricide du nitrofural n'a pu être établie, en raison de la solubilité du produit dont la concentration la plus élevée est de 256 μg par millilitre pour le nitrofural alors qu'elle ne s'élève qu'à 64 μg par millilitre pour la nifurprazine.

3. ***Activité fongistatique de la nifurprazine*** [2].

Cette activité a été étudiée en utilisant également la méthode des dilutions en série en milieu liquide. Le protocole expérimental est identique à celui décrit plus haut pour déterminer l'activité bactériostatique.

Les résultats obtenus montrent que la nifurprazine possède une activité supérieure au nitrofuryl-méthyl-éther (nom déposé : Furaspor) qui est l'un des nitrofuranes antifongiques les plus actifs.

La nifurprazine possède, en effet, une activité inhibitrice supérieure sur Mycosporum gypseum et Trichophyton mentagrophytes, une activité égale sur Aspergillus niger, mais par contre moins active sur Candida albicans.

4. *Effiicacité antibactérienne de la nifurprazine selon les préparations commerciales.*

Cette expérimentation [2] a été conduite afin de déterminer si l'activité antibactérienne est modifiée suivant la présentation : poudre, pommade, solution hydrosoluble.

Des cupules pratiquées dans une gélose ensemencée ont permis d'établir une comparaison entre les différentes préparations en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne.

Des expériences identiques ont été menées afin de déterminer si l'activité antibactérienne est réduite en présence de sérum sanguin humain.

Aucune différence significative entre les trois formes n'a pu être retenue.

IV. — TOXICOLOGIE DE LA NIFURPRAZINE [2]

L'étude toxicologique de la nifurprazine a été réalisée chez la souris, le rat et le chien, et les essais pratiqués par voie orale ou par voie intra-péritonéale, sous forme de suspension aqueuse.

1. *Toxicité aiguë.*

La nifurprazine administrée à des souris détermine des signes de toxicité similaires quel que soit le mode d'administration : abattement marqué, prostration, essoufflement. Avec une dose plus importante, l'abattement persiste plusieurs jours.

Des modifications identiques apparaissent chez des rats à la suite de l'administration d'une dose unique. Après un délai de cinq à sept jours, les animaux présentent des perturbations de l'état général avec pelage hérissé et énophtalmie.

La toxicité croît en fonction de la durée de l'observation après une administration unique : les animaux survivants au-delà de 24 heures meurent les jours suivants.

Ces essais n'ont pas permis d'établir :

a) si la substance reste en dépôt non absorbé et produit une action toxique par accumulation, l'absorption continue à partir de ce dépôt dépassant les possibilités d'élimination ou d'excrétion, ou bien :

b) si la toxicité retard résulte d'une action prolongée de la totalité de la substance absorbée en une seule fois.

La possibilité de la seconde hypothèse a été soutenue par MACHT et BARBA-GOSE [13] dont les recherches concernant le temps de transit du charbon animal dans le tractus gastro-intestinal ont permis de constater qu'il n'y avait plus aucune trace de cette substance 24 heures après l'absorption.

TABLEAU III

DOSE LÉTHALE 50 APRÈS UNE DOSE UNIQUE DE NIFURPRAZINE EN MG/KG DE POIDS VIF

(*Tableau comparatif avec le nitrofurazone*)

ESPÈCE ANIMALE	NITROFURAZONE (FUROXONE)		NIFURPRAZINE (CAROFUR)	
	1er jour	5e jour	1er jour	5e jour
Souris P.O. *	4450	720	1478	1462
Souris I.P. *	2350	540	552	503
Rat P.O.	> 5000	1820	—	—
Rat I.P.	900	400	—	—

(*) P.O. : prise orale.
I.P. : intra-péritonéale.

2. *Toxicité subaiguë.*

Dans cette série de recherches, la nifurprazine a été administrée dans la nourriture, à des rats mâles et femelles.

Six groupes de dosages ont été effectués :

1 % - 0,5 % - 0,3 % - 0,2 % - 0,15 % - 0,05 %

L'observation a duré de deux à quatre semaines. La nifurprazine s'est révélée toxique à la dose de 0,3 % : pendant la période de l'expérimentation, tous les animaux recevant cette dose ou une dose plus élevée sont morts.

Lorsque celle-ci atteint 0,5 %, tous les animaux meurent avant le 14e jour. Ils présentent les troubles cliniques suivants : poil piqué, apathie, immobilité, respiration râlante, bradycardie et décubitus latéral avant la mort.

Les animaux recevant 0,2 % et 0,15 % montrent une légère apathie. Le groupe dosé à 0,2 % présente des modifications des figures sanguines de la moëlle osseuse ainsi qu'une érosion de la muqueuse gastrique provoquée par l'action toxique directe de la substance.

Le groupe dosé à 0,15 % montre un retard du développement corporel. De ces expérimentations, il ressort que la limite de tolérance se situe entre 0,05 % et 0,15 %, ce qui correspond à une dose moyenne quotidienne de nifurprazine de l'ordre de 39 à 83 mg/kg.

On observe une diminution de l'absorption de nourriture à partir de 0,15 % et la consommation diminue avec l'augmentation du pourcentage de la substance dans les aliments. En effet, on remarque que le rat affamé consomme peu d'aliments quand le pourcentage de la substance augmente. Ceci est probablement imputable à l'odeur ou au goût du produit qui sont mal acceptés par l'animal.

3. *Toxicité chronique.*

Dans cette recherche, la nifurprazine a été administrée à des rats dans la nourriture, avec trois dosages différents : 0,1 % - 0,05 % - 0,015 %, ce qui correspond à des prises respectives moyennes de 64 mg/kg, 34 mg/kg et 50 mg/kg par jour.

Les animaux recevant 0,1 % montrent un gain de poids plus faible par rapport au groupe de contrôle, la seule explication plausible restant la sensibilité du rat au goQt ou à l'odeur du produit.

L'étude de la toxicologie chronique a porté sur des examens biologiques, hématologiques ou urinaires sur les animaux durant leur existence. Les résultats morphologiques, histochimiques et histologiques des examens « post mortem » permettent de constater que la nifurprazine ne possède pas une action nocive sur l'organisme des animaux.

Ces constatations s'appliquent quelles que soient les doses administrées.

Chez les animaux morts au cours de l'expérimentation, les altérations observées dans les poumons des animaux sacrifiés sont dues soit à des infections intercurrentes, soit à des parasitoses, sans rapport aucun avec la substance.

D'autre part, des recherches de toxicité chronique ont également été effectuées sur le chien durant une période de 10 mois.

— *Une dose de* 50 *mg/kg* durant cette période apparaît toxique pour l'animal, provoquant un accroissement considérable des transaminases et de la phosphatase alcaline, plus important chez les femelles.

Histologiquement, le foie et le rein présentent des dépôts brun jaune, non ferreux et dont les formes ou la couleur ne correspondent pas à des pigments biliaires. Ces dépôts proviennent probablement de la substance ou d'un métabolite de celle-ci.

— *Une dose de* 30 *mg/kg* représente la limite supérieure de tolérance et le début de l'action toxique. Chez les animaux de ce groupe, on observe un accroissement transitoire des transaminases et beaucoup plus tardivement une augmentation de la phosphatase alcaline. La pigmentation du foie est apparue sur plusieurs chiens, de façon moins prononcée qu'avec la dose précédente.

— *Une dose de* 15 *mg/kg* est bien tolérée par le chien. Les animaux n'ont présenté aucun signe d'effet toxique aussi bien sur le plan morphologique que clinique.

V. — PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE DE LA NIFURPRAZINE

Dans le cadre de cette étude, on recherche si la substance ne provoque pas une action novice sur le système nerveux central avec modifications du comportement, des troubles de l'appareil cardio-vasculaire, des variations de la diurèse et de l'excrétion des électrolytes.

Des effets secondaires dangereux impliqueraient le rejet pur et simple de la substance pour son utilisation thérapeutique.

1. *Action sur le système nerveux central.*

a) Recherche du temps de réaction sur une plaque chauffante.

La méthode de la plaque chauffante décrite par Fleisch et Dolivo [8] permet d'apprécier les effets *analgésiques* et *sédatifs* d'un produit.

On sélectionne des souris de même poids, de même âge qui sont séparées en deux lots : un lot témoin et un lot « réel ».

La nifurprazine est administrée dans une solution de carboxyméthyl-cellulose en injection intra-péritonéale. Les animaux sont ensuite placés sur une plaque chauffante à 55° centigrades et l'on mesure leur temps de réaction. On considère qu'une substance possède une action analgésiante lorsque le temps de réaction est accru de 50 % par rapport au groupe de contrôle [11].

La recherche du temps de réaction après l'administration d'une dose de 400 mg à 1 200 mg/kg a été déclarée inefficace au-delà d'une période de 45 à 105 minutes après administration.

b) Test de l'activité d'exploration dans un cerceau métallique.

Dans cette expérimentation, on recherche spécifiquement *l'action sédative* du produit. Les souris placées dans un cerceau métallique de 18 cm de diamètre et de 6 cm doivent normalement

se dresser et regarder alentour plusieurs fois par minute. Les drogues sédatives telles que la réserpine ou les neuroleptiques diminuent cette activité ou la suppriment totalement [10].

En utilisant également cette méthode, on procède à la recherche de *l'action stimulante* du produit pour des souris dont l'activité exploratrice est antérieurement réduite par l'injection sous-cutanée de 2 mg/kg de réserpine.

On observe ensuite, s'il y a une augmentation du nombre d'explorations par minute. Ces recherches ont montré que la nifurprazine ne possède aucune action excitante. Elle semble, au contraire, potentialiser l'action de la réserpine.

En effet, chez les souris non traitées avec la réserpine, on observe une durée d'inhibition de curiosité de 60 à 120 minutes après administration de 100 à 400 mg/kg de nifurprazine.

2. ***Action sur le système cardio-vasculaire.***

Cette phase de l'expérimentation a été d'abord effectuée sur des rats présentant une hypertension artérielle provoquée par l'administration de corticoïdes [3].

A la dose de 100 *mg/kg,* aucune action significative n'a pu être retenue.

A la dose de 500 *mg/kg,* on observe une diminution de la pression sanguine artérielle, deux heures après l'administration, celle-ci revenant à sa valeur initiale quatre heures après.

Une expérimentation identique a été effectuée sur des chiens. Ceux-ci reçoivent une dose de nifurprazine de 55 mg/kg per os. Après environ 30 minutes, on note une diminution de l'amplitude et une chute de la pression sanguine artérielle, une diminution du volume brassé et du taux du débit cardiaque. La compensation nécessaire pour maintenir la pression sanguine artérielle se manifeste par une vaso-constriction périphérique.

Ces résultats sont d'une interprétation difficile, la majorité des animaux vomissant après l'administration du produit. En effet, les réactions cardio-vasculaires du chien sont très dépendantes du système neuro-végétatif, et probablement consécutives aux nausées précédant les vomissements [19].

3. *Action anticholinergique et antihistaminique sur un iléon isolé de porc.*

La concentration minimale de nifurprazine pour laquelle la contraction de l'iléon provoquée par l'acétylcholine et l'histamine est réduite de 50 % correspond à une dose de 10 µg/ml de solution.

4. *Action sur la diurèse et l'excrétion des électrolytes chez le rat.*

Il est important de rechercher si la substance ne présente pas une action quelconque sur l'appareil urinaire en modifiant d'une part, la diurèse et l'excrétion des électrolytes et en provoquant, d'autre part des troubles graves chez les sujets souffrants d'insuffisance rénale, comme c'est le cas pour la nitrofurantoïne.

Les animaux ont reçu per os une dose de 1 000 mg/kg en suspension dans une solution de carboxy-méthyl-cellulose à 1 %.

Cette dose de nifurprazine, plus faible que la dose léthale 50, diminue la diurèse. Cependant l'excrétion de l'eau et celle du sodium sont affectées au même degré, ce qui implique un lieu d'action extra-rénal.

Aucun effet sur la fonction rénale n'a été observé.

DEUXIÈME PARTIE

LA NIFURPRAZINE ET SON APPLICATION AU TRAITEMENT DES DIARRHÉES NÉO-NATALES DU VEAU

I. — IMPORTANCE DE CES AFFECTIONS DANS UNE CLIENTÈLE RURALE

Les diarrhées survenant chez les veaux nouveau-nés représentent environ 90 % des affections néo-natales, le reste comportant les infections respiratoires, les infections ombilicales et les arthrites. En raison de la fréquence de ces diarrhées, tout vétérinaire se trouve confronté quotidiennement aux problèmes qu'elles soulèvent.

Sur le plan économique, ces affections entraînent des pertes fort importantes pour l'éleveur. En effet, si la morbidité peut atteindre 100 % dans certains élevages, la mortalité, variable selon les élevages, atteint 80 à 100 % dans certains cas.

Statistiquement, on considère qu'un animal sur cinq est atteint d'une affection néo-natale et qu'un sur cinq en meurt.

On regroupe pratiquement sous l'appellation « septicémie des veaux », les diarrhées infectieuses du nouveau-né quelle que soit l'étiologie [15].

L'emploi de cette terminologie impropre n'est que le reflet des nombreuses incertitudes qui subsistent dans l'étiopathogénie de ces maladies du nouveau-né, présentant comme symptôme majeur une diarrhée quasi constante accompagnée de troubles

hydro-minéraux et de signes cliniques pulmonaires et nerveux d'intensité variable.

Cependant, on distingue classiquement trois formes symptomatologiques :

1) *Une forme septicémique* vraie, caractérisée par une diarrhée accompagnée de signes généraux avec mortalité et évolution rapide.

2) *Une forme entérotoxémique* dite *toxicose,* caractérisée par une diarrhée qui n'est pas toujours mise en évidence car, dans certains cas, l'évolution très rapide ne lui laisse pas le temps d'apparaître. Les signes généraux sont d'une extrême gravité, en particulier la déshydratation fort importante de l'animal. La mortalité très élevée provient de l'absorption des toxines des germes microbiens en cause, au niveau de l'intestin où ils se développent.

3) *Une forme entérale,* caractérisée par une diarrhée bénigne, sans atteinte grave, mais qui affaiblit l'animal, suspend sa croissance et risque d'en faire une non-valeur économique.

Dans la conduite du traitement de ces diarrhées, il convient « a priori » d'en préciser les causes. La détermination de l'agent infectieux est très malaisée dans le cadre de la pratique courante.

Dans la majorité des cas (sept sur dix environ), c'est l'Escherichia coli qui est isolé, mais on rencontre également des Salmonellae, des Pasteurellae, des streptocoques et des Proteus vulgaris.

Envisagée dans des études récentes, l'action probable des virus a ouvert une voie de recherche très séduisante. Une dizaine de virus ont été isolés à partir d'animaux malades, en particulier celui de la rhino-trachéite infectieuse des bovidés, du type parainfluenzae B, agent des pneumonies à virus du veau qui provoque, en plus des troubles pulmonaires, une diarrhée importante.

On peut d'ailleurs produire une diarrhée chez des veaux privés de colostrum avec une inoculation d'entéro-virus.

Il ressort de ces études que les virus prépareraient un terrain favorable à la prolifération des différents germes cités plus haut et se comporteraient comme des germes de sortie et non comme agents pathogènes directs.

Dans la pratique courante, il est plus facile de déterminer un certain nombre de causes favorisantes qui, isolées ou associées, influencent le développement de ces affections. Il convient de les

corriger dès la première intervention afin de permettre un rétablissement plus rapide de l'animal et d'assurer parallèlement des mesures prophylactiques pour les autres animaux de l'élevage.

Plusieurs facteurs sont prédominants et doivent être constamment à l'esprit du praticien : [12]

— *l'âge de la gestante,* femelle âgée, décalcifiée, en mauvais état général, donnant des produits faibles;

— *les infections ombilicales,* porte d'entrée pour les germes microbiens;

— *l'hygiène de l'alimentation* de la femelle gestante qui joue un rôle prépondérant lorsque celle-ci reçoit un régime pauvre en protéines. C'est le cas des exploitations dans lesquelles les vaches taries ont une ration de base composée essentiellement de maïs ensilé. Les produits, généralement chétifs, présentent fréquemment des diarrhées résultant de la formation insuffisante d'anticorps dans le colostrum;

— *le parasitisme,* en particulier les distomatoses, provoquant des lésions hépatiques graves qui entraînent une carence du colostrum en immuno-globulines;

— *la mauvaise hygiène de l'allaitement artificiel,* la position anormale de la tête (*), des intervalles trop grands entre les têtées produisant une prise rapide de lait avec distension de la caillette, un régime mal conduit, en particulier des erreurs de concentration du lait reconstitué.

II. — CONDITIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'EXPÉRIMENTATION

L'expérimentation a été effectuée en Normandie, dans une clientèle rurale à prédominance d'élevage laitier. Tous les types d'élevage sont représentés, depuis l'élevage traditionnel jusqu'à celui recherchant une production de haut rendement.

Dans cette région, les affections néo-natales diarrhéiques se rencontrent surtout en période hivernale, de décembre à mars.

(*) L'allaitement artificiel modifie l'absorption physiologique du breuvage, la tête est dirigée vers le bas, alors qu'elle se trouve normalement tendue sur l'encolure lors de la tétée.

En dehors de cette période où les mises bas ont lieu à l'étable, les cas de diarrhées sont nettement inférieurs car les vêlages se font au pâturage.

La fréquence hivernale de ces affections peut s'expliquer par un contact plus étroit des animaux dans l'étable. La contamination ainsi facilitée prend une extension rapide, particulièrement lorsque les règles d'hygiène de la mise bas n'ont pas été strictement observées.

Dès la naissance, l'animal se trouve dans un milieu de contamination intense. Si les premiers cas sont sporadiques et bénins, les nouveau-nés finissent par être tous atteints, au fur et à mesure des vêlages, avec une gravité croissante.

Les diarrhées prennent une allure épidémique qui déconcerte l'éleveur et placent le vétérinaire devant de sérieuses difficultés. Pour juguler l'épidémie, le praticien doit en premier lieu déterminer les facteurs favorisants afin d'établir une thérapeutique collective car l'application isolée n'aurait qu'une efficacité éphémère avec risques de rechute et aggravation du caractère épidémique.

III. — CONDUITE DE L'EXPÉRIMENTATION

1. *Notes préliminaires.*

Les auteurs allemands [7] ayant remarqué l'excellente activité de la nifurprazine soluble chez les volailles dans le traitement des maladies infectieuses (pullorose, salmonelloses, colibacilloses, formes compliquées de mycoplasmoses et coccidioses, entérites aspécifiques, thyphlo-hépatite) ont pensé qu'il serait intéressant de procéder à une expérimentation thérapeutique dans le cadre des affections intestinales du veau.

Ces recherches ont été conduites sous contrôle bactériologique, des prélèvements ayant été effectués avant et après le traitement.

Cinquante animaux atteints de diarrhées d'étiologie variée ont été soumis à un traitement par la nifurprazine soluble à la dose de 5 g/100 kg de poids vif et par jour, ce qui correspond à 3,3 mg de produit actif par kilo de poids vif.

Quarante animaux ne présentant pas de troubles graves de l'état général ont reçu exclusivement de la nifurprazine soluble.

Chez les dix autres animaux, en raison de troubles importants de l'état général on ajoute, en plus d'une injection de 2 g de chloramphénicol, une association d'antibiotiques et de vitamines dont la composition est la suivante, pour 1 ml :

— Procaïne-Pénicilline G	55 000 U.I.
— Dihydrostreptomycine	62 500 U.I.
— Sulfate de néomycine	20,8 mg
— Acétate de prednisolone	1,3 mg
— Métapyrine	20,0 mg
— Vitamine A	25 000 U.I.
— Vitamine D_3	12 500 U.I.
— Vitamine E	6,25 mg
— Vitamine B_1	6,25 mg
— Vitamine B_2	1,30 mg
— Vitamine B_6	1,00 mg
— Vitamine B_{12}	50 mg

A l'exception de deux animaux qui périrent peu après le début du traitement, une nette amélioration clinique s'est manifestée pour l'ensemble des autres animaux dès le 2e jour.

Les examens bactériologiques [9] ont été effectués à partir de prélèvements d'excréments ensemencés sur différents milieux sélectifs afin de différencier plus aisément les germes microbiens. Un échantillon était prélevé avant le traitement, un autre à la fin du traitement. Il n'a été tenu compte que des germes microbiens prédominants dans la culture.

Les résultats sont rapportés dans le tableau IV ci-après :

Tableau IV

MICRO-ORGANISMES	Avant traitement	Après traitement
Escherichia coli hémolytique	23 cas	4 cas
Escherichia coli	5 cas	25 cas
Proteus vulgaris	3 cas	5 cas
Klebsiella pneumoniae	2 cas	0 cas
Aerobacter aerogenes	2 cas	0 cas
Streptocoque hémolytique	2 cas	1 cas
Moisissures	2 cas	1 cas

Ce tableau indique que le germe microbien le plus souvent rencontré est l'Escherichia coli hémolytique (50 % des cas).

Les autres espèces microbiennes pathogènes mises en évidence sont l'Escherichia coli, le Proteus vulgaris, le Klebsiella pneumoniae, l'Aerobacter aerogenes, le streptocoque hémolytique et, dans deux cas des moisissures.

Après le traitement, les analyses ont montré une très nette régression de l'Escherichia coli hémolytique et l'on retrouve des cas dans lesquels les formes sont quantitativement plus élevées mais non pathogènes d'Escherichia coli et de Proteus vulgaris.

2. *Méthodologie de l'expérimentation.*

Notre expérimentation a été effectuées d'une façon identique quant à la conduite du traitement. Toutefois, les analyses bactériologiques n'ont pu être réalisées pour deux raisons de caractère technique : installation d'un équipement privé, éloignement trop important d'un laboratoire spécialisé.

Sur le plan pratique nous avons déterminé qu'une cuillère à café rase de nifurprazine correspond à la dose thérapeutique pour un veau nouveau-né de 35 à 50 g, en nous basant sur les 5 g de nifurprazine pour 100 kg de poids vif, posologie utile établie par les auteurs allemands. Cette méthode de dosage est particulièrement aisée pour l'éleveur.

La substance dissoute dans un quart de litre d'eau est administrée de force à l'aide d'une bouteille. Cette façon de procéder semble préférable à l'administration de la substance mélangées au breuvage. Nous avons d'ailleurs observé que les animaux présentant des troubles graves refusent fréquemment le produit sous cette dernière forme.

La durée du traitement varie de 3 à 4 jours suivant la gravité de l'affection.

Dans les cas bénins, sans atteinte grave de l'état général, la nifurprazine a été administrée comme thérapeutique unique, en association avec une diète hydrique de 24 heures suivie d'une reprise très progressive de l'allaitement.

Par contre, dans les cas comportant une atteinte grave de l'état général, les sujets qui présentaient une déshydratation im-

portante ont reçu une perfusion de 500 ml d'une solution réhydratante, associée soit à une injection intraveineuse de chlorhydrate d'oxytétracycline à la dose de 10 mg/kg de poids vif, soit une injection intra-péritonéale de 10 ml d'une association antibiotiques-corticoïde, selon la formule suivante pour 100 ml :

— Pénicilline G - Procaïne	10 000 000 U.I.
— Dihydrostreptomycine	10 g
— Sulfate de néomycine	10 g
— Deltahydrocortisone	250 mg

L'animal est également mis à la diète hydrique et, afin de lutter contre une anorexie trop importante, il reçoit deux fois par jour des « rations diététiques » dont la composition est à base de farine de carottes, bananes, soja, riz, de sels minéraux et de vitamines A, D_3, E.

Nous avons remarqué que l'adjonction de ferments lactiques pendant plusieurs jours, dès la fin du traitement, produit un effet très favorable pour une reprise rapide de l'allaitement.

3. *Résultats de l'expérimentation.*

Les résultats thérapeutiques sont rapportés en deux parties :

A) Ceux obtenus lors du traitement des veaux dans les exploitations où les diarrhées sévissent à l'état enzootique.

B) Les cas individuels qui nous ont été soumis au cours de visites vétérinaires dans les exploitations. Les résultats de ces cas sont rapportés dans le tableau V.

A. — Résultats du traitement dans les élevages atteints de façon enzootique.

Expérimentation n° 1 :

Elevage laitier de 80 animaux dans lequel sévissent depuis plusieurs années des diarrhées néo-natales chez tous les animaux naissant dans les bâtiments de l'exploitation. Lorsque les mises bas ont lieu à l'extérieur, aucun cas de diarrhée n'est constaté;

par contre, il suffit de mettre l'animal à l'étable pour qu'il soit pris de diarrhée, en général dans les 24 heures.

L'année 1973 a été désastreuse pour cette exploitation, aucune thérapeutique n'ayant permis d'enrayer l'épidémie. Durant cette période, aucune génisse n'a pu être conservée en dépit de désinfections minutieuses et répétées des bâtiments.

Des prélèvements effectués sur des animaux morts ont révélé la présence d'un Escherichia coli pathogène. Un auto-vaccin préparé et administré aux femelles gestantes n'a donné aucun résultat.

Tous les animaux ont présenté un tableau clinique similaire : diarrhées aqueuses très abondantes avec déshydratation rapide de l'animal. En premier lieu, chancellements avec énophtalmie, disparition du pli cutané puis l'animal tombe rapidement en décubitus latéral complet accompagné d'un état comateux. Ce dernier symptôme peut apparaître en l'espace de 12 heures dans certains cas.

La conduite des traitements a été relativement uniforme, la posologie quotidienne administrée étant une cuillère à café rase durant quatre jours, tout en respectant une diète hydrique de 24 heures. Les animaux les plus atteints ont reçu en plus deux « rations diététiques » por jour, durant deux jours. Aucune autre médication anti-infectieuse n'a été utilisée.

Sur quinze animaux soignés, deux ont péri 12 heures après le traitement, bien que celui-ci ait été prescrit très précocement.

Pour les autres animaux, on constate une amélioration à partir du 2e jour et la guérison complète le 4e jour. Aucune rechute n'a été observée.

Expérimentation n° 2 :

Il s'agit d'une exploitation dans laquelle les veaux ont présenté une diarrhée à l'âge de 2 à 3 jours. Celle-ci n'est pas très abondante, les animaux conservent un appétit normal, sont vifs, mais au bout de quelques jours, ils maigrissent et perdent rapidement toute valeur commerciale.

Ces animaux ont reçu une dose de nifurprazine équivalente à la précédente, durant 3 jours. L'amélioration a eu lieu à partir du 2e jour et pour certains au bout de 24 heures.

Huit animaux ont été soignés et complètement guéris.

Expérimentation n° 3 :

Onze génisses d'élevage entre 8 et 15 jours. Cliniquement, on note la présence de diarrhées intermittentes, refus ou prises incomplètes de la ration.

Traitement de 3 jours de nifurprazine à une dose identique, ajoutée au lait. A la fin du traitement et pendant 3 jours, les animaux reçoivent complémentairement des ferments lactiques dans le breuvage.

Aucune rechute n'a été observée et les animaux ont eu une croissance normale.

Expérimentation n° 4 :

Huit veaux d'engraissement.

Les conditions d'hygiène de l'exploitation sont très mauvaises : étables humides sans lumière, ni aération. Les animaux présentent de la toux et des diarrhées intermittentes, une croissance insuffisante avec prise incomplète du breuvage.

Traitement : nifurprazine à la dose identique durant 4 jours puis *Fadinan* (*) les 5 jours suivants.

Guérison complète de tous les animaux avec disparition des diarrhées et de la toux.

Par la suite, les animaux ont présenté des indices de consommation et de croissance normaux.

B. — Résultats du traitement des cas individuels.

L'ensemble des résultats est rapporté dans un tableau récapitulatif (cf. tableau V ci-après).

4. *Discussion des résultats.*

Les essais d'activité thérapeutique de la nifurprazine qui font l'objet de la présente étude ont été effectués sur 66 animaux.

(*) *Fadiman* (nom déposé) :

— Cyanocobalamine	0,005	g
— Benzylpénicillinate de procaïne	1	g
— Chlorhydrate de chlortétracycline	5	g
— Phosphate tricalcique	200	g
— Excipient P.S.p.	1 000	g

Tableau V

RACE	AGE	Animaux malades depuis	ÉTAT CLINIQUE	ASPECT DE LA DIARRHÉE	TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE	RÉSULTATS
Normande	4 jours	24 h	Bon	Aqueuse, marron foncé.	400 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline.	Guérison complète en deux jours.
Normande (2 jumeaux)	2 jours	24 h	Un des animaux est en décubitus, avec signes de déshydratation. L'autre présente uniquement de la diarrhée.	Aqueuse, jaune clair.	10 cm³ de Pén-Strept. - Néo. - Cort. aux deux animaux.	Guérison incomplète au bout des 4 jours du traitement. Diarrhées moins abondante mais persiste toujours ? Seule, la mise à l'allaitement artificiel fut suivie d'un retour à l'état normal.
Normande	6 jours	48 h	Bon	Aqueuse, jaune clair.	Aucun	Guérison complète en deux jours.
Normand Charolais	8 jours	24 h	Bon	Aqueuse, jaune clair, très nauséabonde.	Aucun	Seule, la mise à l'allaitement artificiel permit une guérison complète.
Normande	3 jours	12 h	Enophtalmie, décubitus, très mauvais état général.	Séreuse, brune.	400 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline. 100 cm³ de Pén-Strept. - Néo. - Cort. « Rations diététiques ».	Diarrhée stoppée le 2e jour. Guérison totale 8 jours après.
Normande	4 jours	24 h	Bon	Aqueuse, jaune clair.	Aucun	Guérison le 3e jour.
Normand Charolais	8 jours	72 h	Bon	Aqueuse, blanche.	Ferments lactiques.	Amélioration au bout de 24 h. Guérison complète le 2e jour.
F.F.P.N.	4 jours	24 h	Enophtalmie, décubitus, déshydratation marquée.	Séro-gélatineuse, jaune.	400 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline. Perfusion de soluté réhydratant.	Animal debout le lendemain. Guérison complète en 48 h.

Normande (4 veaux nés le même j.)	4 jours	24 h	Bon	Marron foncé pour tous les animaux.	Aucun	Amélioration pour l'ensemble des animaux le 2e jour. Guérison complète le 4e jour.
F.F.P.N.	2 jours	24 h	Bon mais l'animal est chétif.	Séreuse, jaune foncé.	« Rations diététiques ».	Guérison complète le 2e jour.
Normandie	8 jours	48 h	Animal amaigri, démarche chancelante, énophtalmie.	Aqueuse, marron.	400 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline. 10 cm³ de Pén. - Strept. - Néo. - Cort.	Guérison le 3e jour.
Normandie	1 jour	12 h	Bon	Glaireuse, jaune clair.	Aucun	Amélioration le 2e jour. Guérison complète le 4e jour.
Normandie (jumelles)	2 jours	12 h	Animaux chétifs, nés 8 jours avant le terme.	Aqueuse, jaune clair.	« Rations diététiques » Vitamines A-D_3-E.	Mort de l'un des animaux, le jour-même du traitement. Pour l'autre, arrêt de la diarrhée le 2e jour, mais peu d'appétit pendant 15 jours.
Normandie	3 semaines	la naissance	Bon	Intermittente depuis la naissance.	Aucun	Guérison totale avec aucune rechute.
F.F.P.N.	8 jours	48 h	Bon	Glaireuse, gris-jaune.		Guérison le 3e jour.
Normand - Charolais	6 jours	48 h	Enophtalmie, décubitus; extrémités froides.	Glaireuse, jaune foncé.	Perfusion de soluté réhydratant. 10 cm³ de Pén. - Strept. - Néo. - Cort.	Mort quelques heures après le traitement.
Normande	3 jours	12 h	Animal anorexique.	Aqueuse, marron.	400 mg de chlorhydrate Vitamines A-D_3-E.	Guérison complète le 3e jour mais rechute 2 jours après la fin du traitement. Seul l'allaitement artificiel permet une guérison totale.
Normande	4 jours	24 h	Inappétence totale.	Glaireuse, marron clair.	« Rations diététiques ».	Guérison de la diarrhée le 3e jour, mais l'inappétence persiste une semaine.
Normande	15 jours	48 h	Chancellement, claqueterie à la palpation de l'abdomen, inappétence.	Pas de diarrhée apparente.	400 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline.	Guérison le 2e jour avec prise de ration normale.

— Lorsque l'état général ne présentait pas d'atteinte grave, l'administration de nifurprazine soluble seule s'est avérée active dans la majorité des cas. Cette activité a été positive sur 41 des animaux traités, avec une amélioration manifeste 36 à 48 heures après le début du traitement, la guérison devenant effective au bout de 3 jours.

Il n'y a pas eu d'arrêt brutal de la diarrhée qui a diminué de façon progressive pour être enrayée en fin du traitement de 3 jours. Aucune rechute n'a été constatée.

— Les animaux présentant des troubles importants de l'état général ont reçu parallèlement des antibiotiques administrés par la voie parentérale. Ces cas ne peuvent donc être pris sans réserve dans l'appréciation de l'activité thérapeutique de la nifurprazine, l'amélioration clinique ne pouvant être uniquement attribuée à cette substance. Il convient néanmoins de souligner que les résultats procurés par la nifurprazine sont nettement plus favorables que ceux obtenus avec d'autres agents anti-infectieux administrés également par la voie orale.

Les échecs thérapeutiques se sont présentés dans six cas, les animaux périssant quelques heures après le début du traitement. Mais, il convient de préciser que ces animaux présentaient des troubles graves de l'état général, avec une intense déshydratation.

Un traitement institué plus précocement aurait probablement été efficace. Il faut toutefois noter que deux cas traités dès l'apparition des symptômes ont été réfractaires à toute thérapeutique.

Pour l'ensemble des animaux, nous avons relevé trois cas de guérison incomplète dans lesquels la diarrhée devenue moins abondante persistait cependant en fin de traitement. L'allaitement artificiel au lait reconstitué a permis une guérison complète.

Tableau VI

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS

Nombre d'animaux traités	Guérison complète	%	Guérison incomplète	%	Mortalité	%
66	57	86,3 %	3	4,5 %	6	9 %

CONCLUSION

Les résultats de nos expérimentations ont montré que la nifurprazine soluble, préparation destinée à la voie orale, d'administration facile, possède une remarquable activité thérapeutique dans le traitement des affections intestinales du veau.

Sur le plan prophylactique, cette substance présente également un grand intérêt que confirme notamment l'expérimentation de grande envergure menée en Allemagne par A. Bürk [4].

Les essais ont été effectués dans quatre importantes entreprises d'engraissement groupant au total 500 veaux, ce qui exclut les traitements isolés qui paraîtraient moins convaincants.

Il ressort de cette expérimentation qu'un traitement préventif uniforme comportant 5 g de nifurprazine soluble incorporée au mixer dans le breuvage, durant 3 jours après la mise à l'étable, empêche l'apparition d'affections intestinales.

De plus, la croissance pondérale des animaux traités a été visiblement améliorée comme l'ont confirmé nos expérimentations, aucun effet secondaire n'a été observé.

La bonne solubilité de la nifurprazine, l'étendue de son spectre antibactérien, son excellente tolérance, concourent à assurer de larges succès thérapeutiques et une prophylaxie efficace, dans un domaine particulièrement ardu de la pathologie animale.

Vu, le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur :

Professeur TOURNUT.

Vu, le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire :

Professeur LAUTIE.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 8 janvier 1975.

Vu, le Président de la Thèse :

Professeur LAPORTE.

Le Président
de l'Université Paul-Sabatier :

Professeur LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bacq (Z.M.), et al. — Pharmacodynamie biochimique, Masson et Cie, Paris 1961, 593, 622, 1227.

[2] Boehringer-Mannheim, Mannheim. — Documentation.

[3] Brejninger (H.). — Naunyn-Schmiedeberg's, Arch. Exp. Path. Pharmark. 1955, 225, 190.

[4] Bürk (A.). — Erfahrungsberich über die Anwendung von Nifurprazine wasserlöslich in Kälbermastbetrieben; Der pra tische Tierarzt 50, April 1960.

[5] Dann (O.), Möller (E.F.). — Bakteriostatisch wirkende Nitro-Verbindungen des Thiophens und Furans (Eingegangen bei der Redaktion der Zerichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 1. August 1944); Chem. Ber. 10,23. (1947).

[6] Dodd (M.C.), Stillman (W.B.). — The in vitro bacteriostatic action of some simple furan deviratives (Received for publication june 12, 1944); J. Pharmacol. Exp. Ther. 82, 11. (1944).

[7] Enneking (O.), Steinfeld (I.O.). — Therapieversuche an Geflügel mit dem neuen Nitrofuran H.B. 115 (Nifurprazine) unter Praxisbedingungen; Tierärztliche Umschau 22, Juli 1967, p. 372-375.

[8] Fleisch (A) et Dolivo (U.M.). — Helv. Physiol. Acta 11, 305 (1953).

[9] Hofman (W.), Muser (R.), Nieper (L.), Rüdiger (J.). — Zur therapeutischen Wirksamkeit von Nifurprazine wasserlöslich bei Darmenkrankungen des Kalbes; Tierärztliche Umschau 24, Oktober 1969, p. 494-496.

[10] Kondzellia (W.). — Biol. Med. Suppl. 1, 124 (1961).

[11] Litchfield (J.T.) et Wilcoxon (F.). — J. Pharmac. Exp. Therap. 96, 99. (1949).

[12] Manglier (C.). — Etude expérimentale du syndrome de déshydratation chez le veau à diarrhée. Conséquences thérapeutiques; Thes. Med. Vet. Alfort 1971, 56 p.

[13] Macht (D.I.) et Barba-Gose (J.). — J. Am. Pharm. 20, 568 (1931).

[14] Moreau (R.). — Cours de pharmacie chimique; Deuxième partie, quatrième année, p. 3-10.

[15] Pichon (B.). — Le syndrome humoral dans les diarrhées des veaux. Les divers aspects de la thérapeutique; Thes. Med. Vet. Toulouse (1971), 74 p.

[16] Vömel (W.). — « Uber neue Nitrofurane »; Comptes rendus du III[e] Congrès international de chimiothérapie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964).

[17] Vömel (W.). — Experimentelle Grundlagen der Entwicklung antibacterieller Chemotherapeutiker; Therapiewoche 15, 1081, (1965).

[18] Walter (A.), Heilmeyer (L.). — Antibiotika-Fibel; 2. Auflage (1965). Georg Ihieme Verlag, Stuttgart.

[19] Wezler (K.), Büger. — Naunym-Schmiedeberg's; Arch. Exp. Path. Pharmak. 184, 432, (1937).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 15

Première partie — **LA NIFURPRAZINE : ÉTUDE GÉNÉRALE** . . 17

I. Caractères généraux des nitrofuranes 17
II. Propriétés physico-chimiques de la nifurprazine 18
III. Activité bactériologique de la nifurprazine 19
IV. Toxicologie de la nifurprazine 27
V. Pharmacologie générale de la nifurprazine 31

Deuxième partie — **LA NIFURPRAZINE ET SON APPLICATION AU TRAITEMENT DES DIARRHÉES NÉO-NATALES DU VEAU** . 35

I. Importance de ces affections dans une clientèle rurale . . . 35
II. Conditions épidémiologiques de l'expérimentation 37
III. Conduite de l'éxpérimentation 38

CONCLUSION 47

BIBLIOGRAPHIE 49

IMPRIMERIE MAURICE ESPIC
13, RUE GONZALEZ - 31400 TOULOUSE

DÉPOT LÉGAL :
PREMIER TRIMESTRE 1975

Numéro imprimeur : 75-14